

**Condensed imidazopyridine derivatives with psychotropic activity.**

**Publication number:** JP5286973 (A)

**Publication date:** 1993-11-02

**Inventor(s):** TAKADA SUSUMU; SASAYA TAKASHI; CHOMEI NOBUO;  
ADACHI MAKOTO; MATSUSHITA SUSUMU +

**Applicant(s):** SHIONOGI & CO +

**Classification:**

- international: A61K31/435; A61K31/47; A61P25/20; A61P25/26;  
A61P25/28; C07D471/04; C07D471/14; C07D491/14;  
C07D491/147; C07D495/04; C07D495/14; A61K31/435;  
A61K31/47; A61P25/00; C07D471/00; C07D491/00;  
C07D495/00; (IPC1-7): A61K31/435; A61K31/47;  
C07D471/04; C07D471/14; C07D491/147; C07D495/14  
- European: C07D471/04; C07D471/14; C07D491/14; C07D495/14

**Application number:** JP19930022444 19930210

**Priority number(s):** JP19920059347 19920212

**Also published as:**

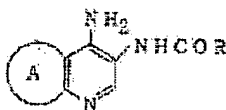
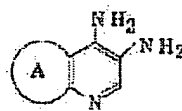
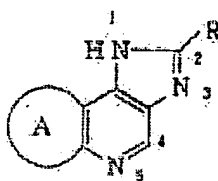
JP2863396 (B2)  
EP0556008 (A1)  
EP0556008 (B1)  
US5378848 (A)  
KR100242398 (B1)

more >>

**Abstract of JP 5286973 (A)**

**PURPOSE:** To obtain a novel compound which is useful as an antianxiety agent, a narcotic antagonist or a cerebral function activator because it has high affinity to benzodiazepine receptor.

**CONSTITUTION:** A compound of formula I [R is (substituted) aryl, (substituted) aromatic heterocyclic ring; ring A is an alicyclic ring of 5 to 9 members], for example, 2-(3-isoxazolyl)-1,6,7,9-tetrahydroimidazo[4,5-d]pyrano[4,3-b]pyridine. The compound of formula I is obtained by reaction of a compound of formula II with an acylating agent such as benzoyl chloride in a solvent such as pyridine followed by ring-closing reaction of the resultant compound of formula III.



Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-286973

(43) 公開日 平成5年(1993)11月2日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 471/04	1 0 7 K	8829-4C		
A 6 1 K 31/435	A A E	7252-4C		
	A A M			
31/47	A A J	7252-4C		
		9164-4C		
			C 0 7 D 495/04	1 1 1
審査請求 未請求 請求項の数7(全22頁) 最終頁に続く				

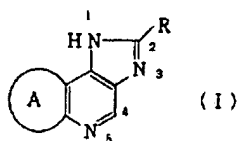
(21) 出願番号	特願平5-22444	(71) 出願人	000001926 塩野義製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
(22) 出願日	平成5年(1993)2月10日	(72) 発明者	高田 進 兵庫県川西市緑台4-6-78
(31) 優先権主張番号	特願平4-59347	(72) 発明者	笹谷 隆司 奈良県奈良市丸山1-1079-86
(32) 優先日	平4(1992)2月12日	(72) 発明者	長命 信雄 大阪府堺市上野芝向ヶ丘町1-1216-7
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	足立 誠 奈良県生駒郡平群町緑ヶ丘6-18-22
		(72) 発明者	松下 享 兵庫県神戸市東灘区深江南町2-3-22
		(74) 代理人	弁理士 青山 葆 (外1名)

(54) 【発明の名称】 縮合イミダゾピリジン誘導体

(57) 【要約】

【構成】 式:

【化1】



[式中、Rは置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基；A環は5～9員の脂環式基を表わし、該A環中には1以上のO、S、SO、SO<sub>2</sub>および／またはNR<sup>1</sup>（式中、R<sup>1</sup>は水素、アルキル、エステル化されたカルボキシ基、カルバモイル基またはアシル基を意味する。）が介在していてもよく、更にアルキル基を置換基として有していてもよい。]で示される化合物またはその塩。

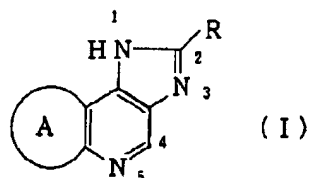
【効果】 本発明化合物は、ベンゾジアゼピン受容体に高い親和性を有し、向精神薬として有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)：

【化1】



【式中、Rは置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基；A環は5～9員の脂環式基を表わし、該A環中には1以上のO、S、SO、SO<sub>2</sub>および/またはNR<sup>1</sup>（式中、R<sup>1</sup>は水素、アルキル、エステル化されたカルボキシル基、カルバモイル基またはアシル基を意味する。）が介在していてもよく、更にアルキル基を置換基として有していてもよい。】で示される化合物またはその塩。

【請求項2】 Rが置換されていてもよいイソオキサゾリルである請求項1記載の化合物。

【請求項3】 A環がジヒドロチオピラノ環、シクロヘキセノ環、またはジヒドロピラノ環である請求項1記載の化合物。

【請求項4】 2-(3-イソオキサゾリル)-1,6,7,9-テトラヒドロイミダゾ〔4,5-d〕ピラノ〔4,3-b〕ピリジンまたはその塩である請求項1記載の化合物。

【請求項5】 請求項1記載の式(I)で示される化合物を必須成分とする抗不安剤。

【請求項6】 請求項1記載の式(I)で示される化合物を必須成分とする麻酔拮抗剤。

【請求項7】 請求項1記載の式(I)で示される化合物を必須成分とする脳機能賦活剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はベンゾジアゼピン受容体に高い結合親和性を有する有用な新規縮合イミダゾピリジン誘導体に関する。さらに詳しくは、これらは、抗不安剤、麻酔拮抗剤または脳機能賦活剤等として極めて有用である。

【0002】

【従来の技術】ジアゼパムに代表されるベンゾジアゼピン(BDZ)誘導体は、古くから抗不安薬として用いられている。最近の薬理学的研究により、BDZ誘導体に特異的な親和性を示す受容体が中枢神経系に存在することが判明した。その後、種々の研究がなされ、BDZ誘導体はもとより、BDZとは構造的に異なるが、BDZ受容体に高い親和性を示し、BDZ様の作用を示す化合物(BDZアゴニスト)、BDZ受容体に高い親和性を示すがBDZとは逆の作用を示す化合物(BDZインバース・アゴニスト)およびBDZ受容体に高い親和性を

2

示すがそれ自体は何ら薬理作用を示さず、むしろアゴニストまたはインバース・アゴニストに拮抗的に作用する化合物(BDZアンタゴニスト)が開発されるようになった。現在、種々の非BDZ系化合物の研究が行なわれており、特開昭63-99069号明細書には、イミダゾピリジン誘導体が、また米国特許第4,826,854および4,740,512号明細書にはピラゾロピリジン誘導体がそれぞれBDZ受容体に高い親和性を有し、向精神薬として有効であることが開示されている。

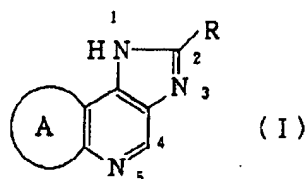
【0003】

【発明が解決しようとする課題】前述したBDZ誘導体は、ふらつき、眠気などの種々の副作用が問題となることがある。また、現在開発中の非BDZ系化合物にも溶解性および吸収性等の問題があるため、これらの点を解決した新規な非BDZ系化合物の開発が望まれている。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前述の事情を考慮し鋭意研究した結果、下記式(I)：

【化2】



【式中、Rは置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基；A環は5～9員の脂環式基を表わし、該A環中には1以上のO、S、SO、SO<sub>2</sub>および/またはNR<sup>1</sup>（式中、R<sup>1</sup>は水素、アルキル、エステル化されたカルボキシル基、カルバモイル基またはアシル基を意味する。）が介在していてもよく、更にアルキル基を置換基として有していてもよい。】で示される化合物またはその塩が上記の目的を達成し得ることを見出し、本発明を完成した。式(I)で示される化合物(本発明化合物)は、BDZ受容体と結合して、アゴニスト作用、インバース・アゴニスト作用またはアンタゴニスト作用のいずれかを発揮する。アゴニスト作用を有するものは睡眠導入剤、抗けいれん剤または抗不安剤、アンタゴニスト作用を有するものはベンゾジアゼピンの過剰処置に対する拮抗剤または麻酔拮抗剤、インバース・アゴニストは麻酔拮抗剤、脳機能賦活剤または向知性剤としての効果が期待される。

【0005】本明細書中、アリール基としては、フェニル、ナフチル、アンスリルおよびフェナンスリル等が例示される。これらの基はアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アシルオキシ(アルカノイルオキシ、アロイルオキシ等)、カルボキシ、エステル(アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル等)、シアノ、アミノ、モノもしくはジ置換アミノ、ヒドラジノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ハロゲン、

ニトロ、ホルミル、アシル（アルカノイル、アロイル等）、（チオ）カルバモイル、（チオ）カルバモイルオキシ、（チオ）ウレイド、スルホンアミド、モノもしくはジ置換スルホンアミド、スルホン酸、ハロゲノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキル、ニトロアルキル、（アシル）アミノアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル等から選ばれた1以上の置換基を有してもよい。好ましい具体例としては、置換または非置換のフェニルが挙げられ、更にフェニル上の置換基としてはメチル、メトキシおよび塩素等が挙げられる。

【0006】芳香族複素環基とは、任意に選ばれる酸素、硫黄または窒素原子を環内に1個以上含む5～6員の環状基を意味し、更に該環状基は炭素環もしくは他の複素環と縮合していてもよい。例えばピロリル、インドリル、カルバゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ベンズイミダゾリル、ピリジル、キノリル、イソキノリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、フェナジニル、1,3,5-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,2,3-トリアジニル、イソオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、オキサゾリル、ベンズオキサゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、イソチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、チアゾリル、ベンズチアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、ベンズチアジアゾリル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル等が挙げられ、更にこれらの環状基は1個以上のアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、エステル（アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル等）、シアノ、アミノ、モノもしくはジ置換アミノ、ヒドラジノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ハロゲン、ニトロ、ホルミル、アシル（アルカノイル、アロイル等）、（チオ）カルバモイル、（チオ）カルバモイルオキシ、（チオ）ウレイド、スルホンアミド、モノもしくはジ置換スルホンアミド、スルホン酸、ハロゲノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキル、ニトロアルキル、（アシル）アミノアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル等の基で置換されていてもよい。好ましい具体例としては、メチル等で置換されていてもよいチエニル、フリル、イソオキサゾリルおよびピリジルが挙げられる。

【0007】5～9員の脂環式基は隣接するピリジン環と縮合しており、具体的にはシクロペンテノ環、シクロヘキセノ環、シクロヘプテノ環、シクロオクテノ環およびシクロノネノ環を意味するが、5～7員の脂環式基が

好ましい。さらに、該脂環式基は環内に1以上のO、S、SO、SO<sub>2</sub>および/またはNR<sup>1</sup>（式中、R<sup>1</sup>は前記と同意義を有する。）が介在していてもよく、具体的にはピロリジノ、ピロリノ、イミダゾリジノ、イミダゾリノ、ピラゾリジノ、ジヒドロチオフェノ、ジヒドロフラノ、チアゾリノ、ジヒドロピラノ、ジヒドロチオピラノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロピリジノおよびテトラヒドロピリミジノ等が挙げられ、ジヒドロピラノ、ジヒドロチオピラノおよびピペリジノが特に好ましい。更に該脂環式基はアルキル基を置換基として有していてもよいが、1～2個のメチルおよびエチルが好ましい。

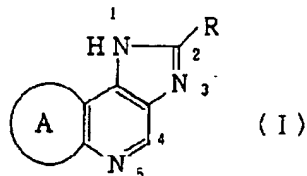
【0008】アルキルとは、一般に直鎖状または分岐状の炭素原子1～10個のアルキルを意味するが、炭素原子1～6個の低級アルキルが好ましい。具体的には、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、2-メチルブチル、n-ヘキシルおよびイソヘキシルなどが挙げられる。

【0009】エステル化されたカルボキシル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等が挙げられるが、エトキシカルボニル基が特に好ましい。

【0010】アシル基とは、芳香族アシルおよび脂肪族アシル基を意味し、芳香族アシル基としては、例えば、ベンゾイル、4-ニトロベンゾイル、4-tert-ブチルベンゾイル、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル等が挙げられ、脂肪族アシル基としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル等が挙げられる。中でも、脂肪族アシル基が好ましく、特にアセチルが好ましい。

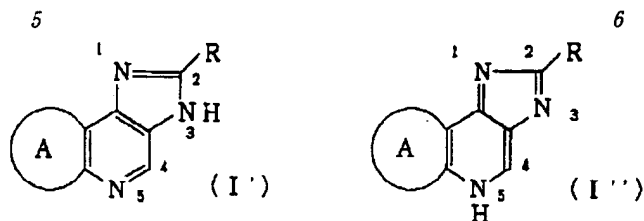
【0011】本発明化合物は、その構造から3種類の互変異性体が存在し、下記式（I）：

【化3】



はその代表例として挙げてあるにすぎない。従って、本発明化合物は、その他の互変異性体、即ち（1-2, 3a-3b, 4-5）に二重結合を有する化合物（I'）および（1-3b, 2-3, 3a-4）に二重結合を有する化合物（I''）：

【化4】



を含むものとする。

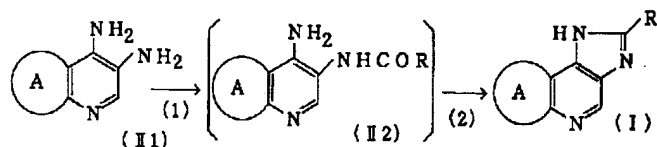
【0012】本発明化合物は、その製薬上許容しうる全ての塩をも包含する。一般的には、無機、有機酸および酸性アミノ酸と塩を形成しうるが、例えば、無機酸としては例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、オルトリン酸など、有機酸としては例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-\*

\*トルエンスルホン酸などが挙げられ、酸性アミノ酸としては、例えばオルニチン、アスパラギン酸、グルタミン酸などが用いられるが、特に無機酸との塩が好ましいが、中でも塩酸、リン酸およびオルトリン酸との塩が特に好ましい。

【0013】本発明化合物の代表的な製造法を、次の反応式1に要約する。

【化5】

反応式 1



(式中、RおよびAはそれぞれ前記と同意義を有する。)

#### 第1工程 (アシル化)

本反応は、一般に適当な溶媒中、所望のアシル基に相当するアシル化剤を反応させることにより得られる。本反応は、-10~50℃、好ましくは0℃~室温付近で10分~5時間、好ましくは30分~1時間実施される。溶媒としては、トリエチルアミン、ピリジン、ベンゼン、トルエン、エーテル、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ヘキサメチルトリアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドおよびこれらの混合物が挙げられる。アシル化剤としては、塩化ベンゾイル、塩化イソオキサゾリル等のハロゲン化アシル、カルボン酸と塩化チオニルの混合物等が用いられるが、DCCおよびポリリン酸などの縮合剤を併用してもよい。

#### 【0014】第2工程 (環化反応)

得られた化合物(II2)を単離するか、または単離せずに本工程に付すことができる。化合物(II2)を適当な溶媒中、約50~400℃、好ましくは100~250℃で30分~10時間、好ましくは1~5時間、加熱することにより化合物(I)が得られる。本反応は、塩基性物質で中和すれば反応が促進され、更に閉環剤の存在下では、比較的低温度で、即ち、50~200℃、好ましくは100~150℃の油浴上で実施できる。溶媒としては、高沸点の溶媒、例えば、ジエチレングリコール、トリエチレングリコールなどのアルコール系溶媒や2-メトキシエチルエーテルなどのエーテル系溶媒が挙げられる。塩基性物質としては、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウ

ム、トリエチルアミンまたはピリジン等が用いられる。閉環剤としては、ポリリン酸、ポリリン酸エステル、硫酸、酢酸、五酸化リンなどが挙げられる。

【0015】得られた化合物(I)が環A上にNR<sup>1</sup> (式中、R<sup>1</sup>はエステル化されたカルボキシル基を意味する。)を有する場合は所望により下記の工程に付すことができる。

#### (a) R<sup>1</sup>: 水素

得られたエステルカルボニル体を通常工程により、好ましくは触媒の存在下適当な溶媒中で加水分解反応に付すことにより得られる。本反応は、室温~200℃、好ましくは50~80℃で1~20時間、好ましくは4~6時間実施される。触媒としては、臭化水素酸、塩酸、硫酸、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどが用いられる。適当な溶媒としては、酢酸、メタノール、エタノール、アセトニトリルを単独および混合して含水の状態を用いるのが好ましい。

#### 【0016】(b) R<sup>1</sup>: アシル基

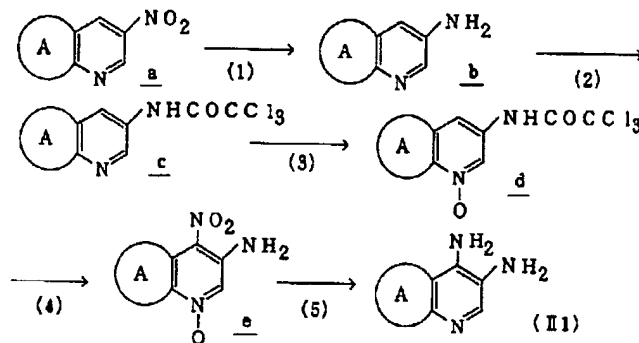
(a)で得られた化合物を通常工程により、好ましくは塩基の存在下、無水酢酸および塩化アセチル等のアシル化剤の存在下、アシル化反応に付すことにより得られる。本反応は、0~100℃、好ましくは10~30℃で30分~5時間、好ましくは1~3時間実施される。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

#### 【0017】(c) R<sup>1</sup>: アルキル基

エステルカルボニル体を適当な有機溶媒中、好ましくは還元剤の存在下、還元反応に付すことにより得られる。適当な有機溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルおよびジメトキシエタン等が用いられる。還

元剤としては、還元反応に通常用いられるものなら全て用いられるが、リチウムアルミニウムハイドライド、ナトリウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムハイドライド、ジイソブチルアルミニウムハイドライド、ナトリウムボロハイドライドおよびリチウムボロハイドライド等が好ましい。

【0018】上記製造法で出発原料として用いられる化\*



(式中、Aは前記と同意義を有する。)

(1) 化合物aを接触還元反応に付すことにより化合物bを得る。本反応は、適当な不活性溶媒中で接触還元触媒を用いて10～50℃、好ましくは室温付近で30分～10時間、好ましくは5～7時間接触還元を付すことにより行なわれる。ここで、不活性溶媒としては、水、酢酸、メタノール、エタノールおよびジオキサン等が挙げられる。接触還元触媒としては、白金、パラジウム-炭素、ラジウム-炭素、ラネーニッケル等が挙げられるが、特にパラジウム-炭素が好ましい。

【0020】(2) 化合物bにトリクロロアセチルクロライドを適当な溶媒中、好ましくは塩基性物質の存在下で、反応させることにより化合物cを得る。適当な溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル等のエーテル類が挙げられる。塩基性物質としては、トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウムまたはピリジン等が挙げられる。本反応は、0～80℃、好ましくは室温付近で10分～5時間、好ましくは20分～2時間実施される。

【0021】(3) 化合物cをオキシド化することにより化合物dが得られる。即ち、非極性溶媒中、温和な条件下でm-クロロ過安息香酸と反応させるか、あるいは

\* 化合物(II1)は後述する製造法AおよびBにて合成される。また、化合物(II2)を直接、製造法Cによって合成することもできる。

#### 【0019】製造法A

##### (II1)の合成方法

【化6】

酢酸等の酸性溶媒中で過酸化水素水と反応させることにより実施される。非極性溶媒とは、塩化メチレン、ベンゼン、クロロホルム、ヘキサンおよび四塩化炭素等が挙げられる。

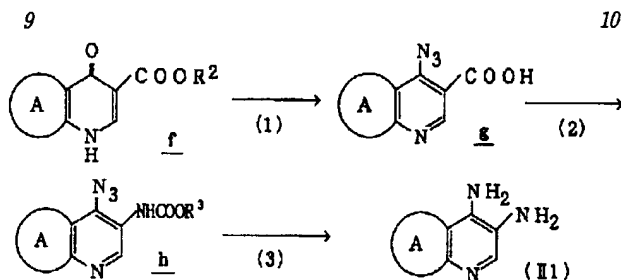
【0022】(4) 化合物dをニトロ化し、次いで脱保護反応に付すことにより化合物eが得られる。ニトロ化反応は、発煙硝酸または硝酸と好ましくは硫酸等の酸性溶媒の存在下、10～200℃、好ましくは30～80℃付近で1～10時間、好ましくは3～6時間実施されるが、硝酸を用いた場合はより高温が要求される。脱保護反応は、アンモニア水およびカセイソーダ等のアルカリ性溶媒中で、通常工程により実施される。

【0023】(5) 化合物eを適当な不活性溶媒中で接触還元触媒を用いて10～50℃、好ましくは室温付近で30分～10時間、好ましくは5～7時間接触還元を付すことにより化合物(II1)が得られる。ここで、不活性溶媒としては、水、酢酸、メタノール、エタノールおよびジオキサン等が挙げられる。接触還元触媒としては、ラネーニッケル、白金-炭素、パラジウム-炭素およびラジウム-炭素等が挙げられるが、特にラネーニッケルが好ましい。

#### 40 【0024】製造法B

##### (II1)の合成方法

【化7】



(式中、 $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ低級アルキルを意味し、 $A$  は前記と同意義を有する。)

(1) 化合物  $f$  を三塩化ホスホリン、五塩化ホスホリン、またはオキシ塩化リンと反応させて、3-クロリド体とする。次いで、アジ化ナトリウム、アジ化鉛およびアジ化鉄等の金属アジ化物と反応させて、3-アジド体  $g$  とする。

【0025】(2) 次いで、化合物  $g$  を適当な溶媒中、好ましくは塩基性物質の存在下クロロギ酸エチルと反応させて酸無水物とする。更に、金属アジ化物と反応させてアジ化カルボニル  $CON_3$  とし、次いで適当なアルコールとともに還流して化合物  $h$  を得る。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、トルエン、アセトニトリル等が挙げられる。塩基性\*

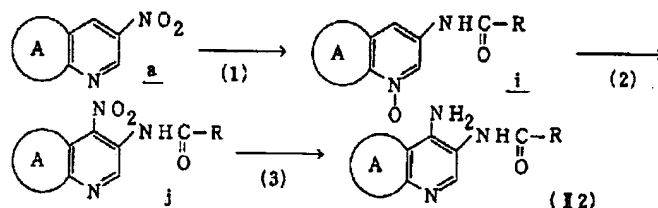
\*物質としては、トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムおよびピリジン等が挙げられる。アルコールとしては、イソプロパノールおよび *tert*-ブタノール等の分岐アルキルを有するアルコールが好ましい。

【0026】(3) 化合物  $h$  を通常工程により還元反応に付し、次いで3位を脱アシル化することにより化合物 (II1) を得る。用いられる還元剤としては、通常用いられる還元剤全て使用できるが、本反応では塩化すず (II) 水和物が最も好ましい。

#### 【0027】製造法C

#### 20 (II2) の合成方法

#### 【化8】



(式中、 $A$  および  $R$  はそれぞれ前記と同意義を有する。)

(1) 化合物  $a$  をオキシド化し、次いで還元反応に付すことによりアミノオキシド体とする。その後、アシル化剤を反応させて化合物  $i$  とする。オキシド化は (II1) の製造法A (3) と同様の反応条件で実施することができる。還元反応は、(II1) の製造法A (1) と同様の反応条件で実施することができる。アシル化剤としては、塩化イソオキサゾリル等のクロライド、塩化ベンゾイル等のアールクロライド、酸クロリド、酸無水物、カルボン酸と塩化チオニル等の所望のアシル基に相当するアシル化剤が用いられる。

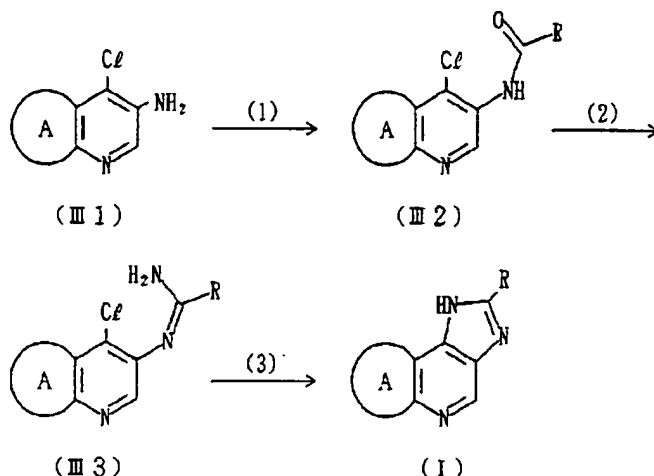
【0028】(2) 化合物  $i$  を発煙硝酸と反応させてニトロ化させることにより、ニトロオキシド体を得る。このオキシド体を三臭化リン、三塩化リンおよびトリフェニルホスフィン等の第3級ホスフィン系の脱酸素系還元剤存在下、通常の脱酸素化反応に付すことにより化合物  $j$  とする。

【0029】(3) 化合物  $j$  を還元反応に付すことにより化合物 (II2) を得る。還元反応は、(II1) の製造法A (1) と同様の条件下で実施される。

【0030】また本発明化合物を、下記反応式2に示す別途製造法を用いて合成することもできる。

#### 40 【化9】

## 反応式2



(式中、RおよびA環はそれぞれ前記と同意義を有する)

## 第1工程

本反応は、化合物(III 1)にR-COClで示されるハロゲン化アシルを反応させてアミノ基をアシル化し、化合物(III 2)を得る工程である。本反応は通常、-20~60℃、好ましくは-10~10℃で数十分~数時間実施される。溶媒としては、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、テトラヒドロフランなどを使用することができる。

## 【0031】第2工程

本反応は、化合物(III 2)にクロル化剤を作用させた後、更にNH<sub>3</sub>を反応させて化合物(III 3)を得る工程である。通常、PCl<sub>5</sub>やPOCl<sub>3</sub>などのクロル化剤と、ピリジン、トリエチルアミンなどを触媒として、0~60℃、好ましくは30~50℃で数十分~数時間反応させた後、NH<sub>3</sub>で処理することにより実施される。使用する溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフランなどが挙げられる。

## 【0032】第3工程

本反応は、化合物(III 3)を加熱環化して目的化合物(I)を得る工程である。溶媒には、N-メチル-2-ピロリドン、ピフェニルエーテル-ピフェニル混合物などの不活性高沸点溶媒を使用することができる。本反応は通常、150~250℃にて数十分~数時間で完結する。

【0033】なお反応式2に示した別途製造法における出発原料は、後述の参考例5に示される方法に準じて製造することができる。

【0034】本発明化合物は、経口的または非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプ

セル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；またはシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれの剤型としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明化合物は、水性または油性懸濁注射剤として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤等いずれも用いることができ、また他の添加剤、例えば保存剤、安定剤等を含むものであってもよい。

【0035】本発明化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態および疾患の種類によっても異なるが、通常、経口的には、1日あたり0.05~500mg、好ましくは、0.1~200mg、または非経口的には、1日あたり0.01~300mg、好ましくは0.05~100mgであり、これを1~5回に分割して投与すればよい。以下に実施例を示し、本発明をさらに具体的に説明するが、これらによって本発明の範囲は限定されるものではない。実施例1~36は上記反応式1に基づく本発明化合物の製造を、また実施例37~44は上記反応式2に基づく本発明化合物の製造を、それぞれ例示するものである。

【0036】実施例で用いられる略字は、以下に示す意味を表わす。

Me:メチル

Et:エチル

iPr:イソプロピル

t-Bu:tert-ブチル

DMSO:ジメチルスルホキシド

## 【0037】実施例1

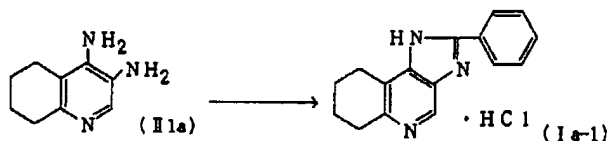
2-フェニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン(Ia-1)

【化10】



13

14



3,4-ジアミノ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (II 1a) (後述する参考例1にて合成) 400mgをピリジン5mlに溶解し、氷冷下に塩化ベンゾイル380mgを加えて室温で30分間攪拌する。反応液に酢酸ナトリウム261mgとエチレングリコール8mlを加えて、150℃の油浴で3.5時間加熱する。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、濃塩酸を加えて塩酸塩の粗結晶を得る。これをメタノール-イソプロパノールから再結晶して無色結晶として目的化合物 (I a-1) の塩酸塩595mg\*

\* (収率: 85%) を得る。融点: 292-299℃

【0038】 元素分析値 (%)  $C_{16}H_{16}N_2Cl$  として

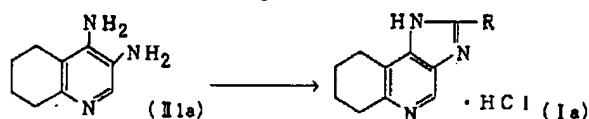
計算値: C, 67.24; H, 5.64; N, 14.70; Cl, 12.41

実験値: C, 67.11; H, 5.83; N, 14.63; Cl, 12.33

10 NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1.82 (4H, br.s); 2.64 (2H, br.s); 2.73 (2H, br.s); 7.23-7.40 (5H, m); 8.30 (1H, s)

【0039】 実施例2~6

【化11】



化合物 (II 1a) を出発原料として実施例1と同様に反応させることにより以下の化合物を得る。

I a-2 (R=4-クロロフェニル): (実施例2)

融点: 312-319℃ (分解)

NMR ( $D_2O$ )  $\delta$ : 1.91 (4H, m); 2.68 (2H, m); 2.95 (2H, m); 6.83 (2H, m); 7.19 (2H, m); 8.37 (1H, s)

【0040】 I a-3 (R=2-チエニル): (実施例3)

融点: 334-337℃ (分解)

NMR ( $D_2O$ )  $\delta$ : 1.86 (4H, m); 2.70 (2H, m); 2.78 (2H, m); 7.03 (1H, m); 7.34 (1H, m); 7.64 (1H, m); 8.30 (1H, s)

【0041】 I a-4 (R=3-チエニル): (実施例4)

融点: 331-334℃ (分解)

NMR ( $D_2O$ )  $\delta$ : 1.88 (4H, m); 2.76 (4H, m); 7.13 ※

20※ (1H, m); 7.47 (1H, m); 7.79 (1H, m); 8.35 (1H, s)

【0042】 I a-5 (R=2-フリル): (実施例5)

融点: 288-292℃ (分解)

NMR ( $D_2O$ )  $\delta$ : 1.92 (4H, m); 2.78 (2H, m); 2.85 (2H, m); 6.69 (1H, m); 7.03 (1H, m); 7.75 (1H, m); 8.51 (1H, s)

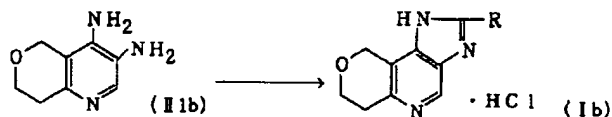
【0043】 I a-6 (R=3-メチル-5-イソオキサゾリル): (実施例6)

融点: 272-280℃ (分解)

30 NMR (DMSO)  $\delta$ : 1.91 (4H, br.s); 2.41 (3H, s); 3.11 (4H, br.s); 3.42 (1H, br.s, NH); 7.57 (1H, s); 9.29 (1H, s)

【0044】 実施例7~12

【化12】



化合物 (II 1b) を出発原料として実施例1と同様に反応させることにより以下の化合物を得る。

I b-1 (R=4-クロロフェニル): (実施例7)

融点: 291-297℃ (分解)

NMR ( $D_2O$ )  $\delta$ : 3.17 (2H, m); 4.20 (2H, m); 4.86 (2H, s); 6.99 (2H, d); 7.34 (2H, d); 8.63 (1H, s)

【0045】 I b-2 (R=2-チエニル): (実施例8)

融点: 285-288℃ (分解)

NMR (DMSO)  $\delta$ : 3.16 (2H, t); 3.40 (1H, br.s); 4.08 (2H, t); 5.12 (2H, s); 7.34 (1H, m); 7.97 (1H,

40 m); 8.39 (1H, m); 9.16 (1H, s)

【0046】 I b-3 (R=3-チエニル): (実施例9)

融点: 300-306℃ (分解)

NMR ( $D_2O$ )  $\delta$ : 3.06 (2H, t); 4.16 (2H, t); 4.92 (2H, s); 7.28 (1H, m); 7.51 (1H, m); 7.95 (1H, m); 8.63 (1H, s)

【0047】 I b-4 (R=2-フリル): (実施例10)

融点: 270-274℃ (分解)

50 NMR ( $D_2O$ )  $\delta$ : 3.13 (2H, m); 4.19 (2H, t); 4.98

15

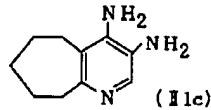
(2H, s); 6.72 (1H, m); 7.20 (1H, m); 7.79 (1H, s); 8.77 (1H, s)

【0048】I b-5 (R=3-メチル-5-イソオキサゾリル) : (実施例11)

融点: 266-272°C (分解)

NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 2.42 (3H, s); 3.24 (2H, t); 4.24 (2H, t); 5.10 (2H, s); 7.11 (1H, s); 9.05 (1H, s)

【0049】I b-6 (R: 2-ピリジル) (2塩酸\*



化合物 (I I 1 c) を出発原料として実施例1と同様に反応させることにより以下の化合物を得る。

I c-1 (R=フェニル) : (実施例13)

融点: 253-258°C (分解)

NMR (DMSO) δ: 1.72-1.96 (6H, m); 3.01 (4H, m); 7.31-7.59 (5H, m); 8.30 (1H, s)

【0051】I c-2 (R=4-クロロフェニル) : (実施例14)

融点: 298-320°C (分解)

NMR (DMSO) δ: 1.68-1.92 (6H, m); 3.33 (4H, m); 7.72 (2H, d); 8.44 (2H, d); 9.06 (1H, s)

【0052】I c-3 (R=2-チエニル) : (実施例15)

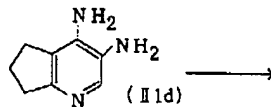
融点: 271-274°C

NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 1.72-1.96 (6H, m); 3.03 (4H, m); 7.07 (1H, t); 7.52 (1H, d); 7.66 (1H, d); 8.23 (1H, s)

【0053】I c-4 (R=3-チエニル) : (実施例16)

融点: 264-271°C

NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 1.74-1.99 (6H, m); 3.07 (4H, m); ※



化合物 (I I 1 d) を出発原料として実施例1と同様に反応させることにより以下の化合物を得る。

I d-1 (R=3-イソオキサゾリル) : (実施例20)

融点: 252-256°C (分解)

NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 2.46 (2H, m); 2.7 (2H, t); 3.31 (2H, t); 7.09 (1H, m); 8.94 (1H, m); 8.95 (1H, s)

【0058】I d-2 (R=3-メチル-5-イソオキサゾリル) : (実施例21)

融点: 290-293°C (分解)

NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 2.42 (3H, s); 2.45 (2H, m); 3. 50

16

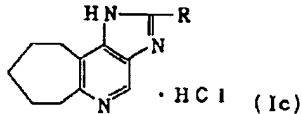
\*塩) : (実施例12)

融点: 265-281°C (分解)

NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 3.13 (2H, t); 4.19 (2H, t); 5.00 (2H, s); 7.58 (1H, m); 7.95-7.97 (2H, m); 8.63 (1H, d); 8.68 (1H, s)

【0050】実施例13~19

【化13】



※7.37 (1H, m); 7.52 (1H, m); 8.03 (1H, m); 8.40 (1H, s)

【0054】I c-5 (R=2-フリル) : (実施例17)

融点: 250-261°C (分解)

NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 1.75-1.99 (6H, m); 3.10 (4H, m); 6.74 (1H, m); 7.24 (1H, m); 7.82 (1H, d); 8.52 (1H, s)

20

【0055】I c-6 (R=3-イソオキサゾリル) : (実施例18)

融点: 191-193°C (分解)

NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 1.78-2.02 (6H, m); 3.24 (4H, m); 7.15 (1H, m); 8.86 (1H, s); 8.96 (1H, m)

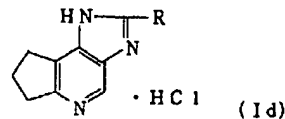
【0056】I c-7 (R=3-メチル-5-イソオキサゾリル) : (実施例19)

融点: 243-260°C (分解)

NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 1.77-2.03 (6H, m); 2.43 (3H, s); 3.23 (4H, m); 7.14 (1H, s); 8.84 (1H, s)

【0057】実施例20~24

【化14】



25 (2H, m); 3.30 (2H, m); 7.05 (1H, s); 8.91 (1H, m)

【0059】I d-3 (R=2-ピリジル) : (実施例22)

融点: 242-256°C (分解)

NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 2.38 (2H, m); 3.17 (4H, t); 7.67 (1H, m); 8.00-8.12 (2H, m); 8.67 (1H, m); 8.76 (1H, s)

【0060】I d-4 (R=4-メトキシフェニル) : (実施例23)

融点: 309-316°C (分解)

NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 2.45 (2H, m); 2.86-2.99 (4H, m); 3.69 (3H, s); 6.54 (2H, d); 7.19 (2H, d); 8.30 (1

17

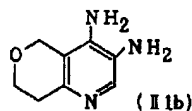
18

H, s)

【0061】 Id-5 (R=4-メチルフェニル) :  
(実施例24)

融点: 330℃ (分解)

NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 2.18 (3H, s); 2.22 (2H, m); 2.88 (4H, m); 6.92 (2H, d); 7.19 (2H, d); 8.25 (1H, s) \*

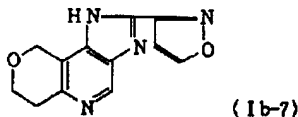


3,4-ジアミノ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ [4,3-b] ピリジン (I 1b) (参考例1にて合成) 5.88gをジメチルホルムアミド50mlに溶解させて、氷冷下にて塩化3-イソオキサゾリル4.43gの塩化メチレン4.7ml溶液を加えて室温で45分間攪拌し、トリエチルアミン4.7mlを加えて更に1時間攪拌する。反応液を濾過して得られた結晶を酢酸ナトリウム500mgと共にエチレングリコール79mlに加えて150℃の油浴上で5時間加熱する。溶媒を減圧乾固して、得られる残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーで精製し、10%メタノール/クロロホルムから溶出される生成物をクロロホルム-イソプロパノールから再結晶して化合物 (I b-7) 5.76g (収率: 74%) ※

\* 【0062】 実施例25

2-(3-イソオキサゾリル)-1,6,7,9-テトラヒドロイミダゾ [4,5-d] ピラノ [4,3-b] ピリジン (I b-7)

【化15】



※を白色結晶として得る。融点: 345-347℃ (分解)。

【0063】 元素分析値 (%) C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として

計算値: C, 59.50; H, 4.16; N, 23.12

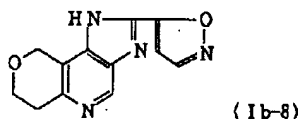
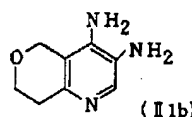
実測値: C, 59.33; H, 4.23; N, 22.91

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 2.98 (2H, t); 4.05 (2H, t); 5.01 (2H, s); 7.23 (1H, d); 8.83 (1H, s); 9.21 (1H, d)

【0064】 実施例26

2-(5-イソオキサゾリル)-1,6,7,9-テトラヒドロイミダゾ [4,5-d] ピラノ [4,3-b] ピリジン (I b-8)

【化16】



5-イソオキサゾールカルボン酸264mgをヘキサメチルホスホリクトリアミド3.5mlとアセトニトリル0.4mlに溶解し、0℃にて塩化チオニル272mgを滴下し、同温度で30分間攪拌する。この溶液に化合物 (I 1b) 350mgを加えて、4時間攪拌したのち、反応液を氷水で希釈し、炭酸水素ナトリウムで中和すると析出する結晶を濾取する。これをエチレングリコール14mlに溶かし、150℃で3.5時間加熱する。溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、塩化メチレン-メタノール (30:1) から溶出される生成物をメタノール-酢酸エチルから再結晶して化合物 (I b-8) 170mg (収率: 33%) を無色結晶として得る。融点: 329-333℃★40

★ (分解)

【0065】 元素分析値 (%) C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>・1/3H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 58.06; H, 4.33; N, 22.57

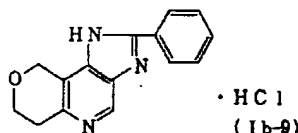
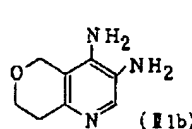
実測値: C, 58.06; H, 4.35; N, 22.42

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 2.99 (2H, t); 4.05 (2H, t); 5.01 (2H, s); 7.22 (1H, d); 8.82 (1H, d); 8.84 (1H, s)

【0066】 実施例27

2-フェニル-1,6,7,9-テトラヒドロイミダゾ [4,5-d] ピラノ [4,3-b] ピリジン (I b-9)

【化17】



化合物 (I 1b) 400mgと安息香酸347mgをボリン酸6gに混入し、130℃の油浴上で5時間加熱する。反応液を冷却し、氷水を加えてアンモニア水でアルカリ性にした後、析出した結晶を濾取し、濾液は10%メタノール/クロロホルムで抽出する。結晶と抽出物を

合併し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。5%メタノール/クロロホルムで溶出される生成物を常法にて塩酸塩にしたのち、メタノール/イソプロパノールから再結晶して目的化合物 (I b-9) 559mg (収率: 89%) を白色結晶として得る。融点: 269

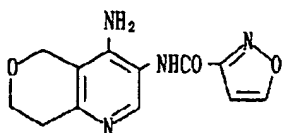
19

20

-286℃ (分解)

【0067】NMR (DMSO) δ:

3.17 (2H, t); 3.42 (1H, br. s); 4.09 (2H, t); 5.16 (2H, s); 7.62-7.66 (3H, m); 8.35-8.44 (2H, m); 9.24 (1H, s)

元素分析値 (%)  $C_{15}H_{13}ON_3 \cdot HCl$ として

(II2b)

(Ib-7)

イソキサゾリルアミノピリジン (II2b) (参考例2で合成) 260mgをエチレングリコール4mlに加えて、150℃で3時間加熱反応する。溶媒を減圧留去し、残渣を含水エタノールに熱時溶解し、活性炭にて脱色後、析出する固体を濾取して化合物 (Ib-7) 206mg (収率: 85%) を無色結晶として得る。この結晶は融点およびスペクトルから実施例25で得られた化合物と一致した。更に化合物 (Ib-7) の下記の塩は常法により合成される。

【0069】(1) 塩酸塩: 融点321-325℃ (分解)

元素分析値 (%)  $C_{15}H_{11}N_4O_2 \cdot Cl \cdot 1/4H_2O$ として

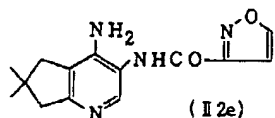
計算値: C, 50.89; H, 4.09; N, 19.78; Cl, 12.52

実測値: C, 50.90; H, 4.13; N, 19.50; Cl, 12.38

【0070】(2) リン酸塩: 融点239-241℃ (分解)

元素分析値 (%)  $C_{15}H_{13}N_4O_6P \cdot H_2O$ として

計算値: C, 40.23; H, 4.22; N, 15.63



(II2e)

(Ie-1)

4-アミノ-3-(3-イソキサゾリルアミノ)-6,6-ジメチルシクロペンタ [b] ピリジン (II2e) 2.05gにエチレングリコール21mlを加えて、150℃で3.5時間加熱する。溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、塩化メチレン-メタノール (30/1) で溶出される生成物をメタノールに溶かし、メタノール性塩酸を加えて化合物 (Ie-1) の塩酸塩1.90g (収率: 82%) を得る。融点: 270-272℃

【0074】元素分析値 (%)  $C_{14}H_{15}N_4OCl$ として

計算値: C, 57.83; H, 5.19; N, 19.26; Cl, 12.19

\*計算値: C, 62.61; H, 4.90; N, 14.60; Cl, 12.32

実測値: C, 62.67; H, 5.01; N, 14.80; Cl, 12.38

【0068】実施例28

(Ib-7) の別途合成方法

【化18】

※実測値: C, 40.05; H, 4.19; N, 15.39

【0071】(3) メタンスルホン酸塩: 融点219-222℃ (分解)

元素分析値 (%)  $C_{15}H_{14}N_4O_2S \cdot 1/3H_2O$ として

計算値: C, 45.35; H, 4.29; N, 16.21; S, 9.31

実測値: C, 45.17; H, 4.16; N, 16.19; S, 9.56

【0072】(4) マレイン酸塩: 融点331-336℃ (分解)

元素分析値 (%)  $C_{16}H_{14}N_4O_6$ として

計算値: C, 53.63; H, 3.93; N, 15.63

実測値: C, 53.73; H, 3.93; N, 15.62

【0073】実施例29

2-(3-イソキサゾリル)-7,7-ジメチル-1H-イミダゾ [4,5-d] シクロペンタ [b] ピリジン (Ie-1)

【化19】

※30

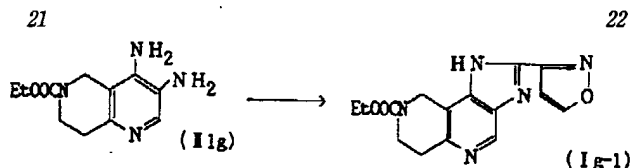
実測値: C, 57.53; H, 5.31; N, 19.09; Cl, 12.31

NMR ( $d_6$ -DMSO) δ: 1.26 (6H, s); 3.08 (2H, s); 3.12 (2H, s); 7.40 (1H, d); 9.34 (1H, d)

【0075】実施例30

2-(3-イソキサゾリル)-8-エトキシカルボニル-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [4,5-c] ナフチリジン (Ig-1)

【化20】



3-イソオキサゾールカルボン酸274mgをヘキサメチルホスホリクトリアミド3.5mlとアセトニトリル0.5mlに溶解し、0℃にて塩化チオニル288mgを滴下し、同温度で30分間攪拌する。3,4-ジアミノ-6-エトキシカルボニル-5,6,7,8-テトラヒドロ [1,6] ナフチリジン (II 1g) (参考例3で合成) 520mgを加えて、4時間攪拌する。反応液を氷水で希釈し、炭酸水素ナトリウムで中和したのち、塩化メチレンで抽出する。抽出物をエチレングリコール15mlに溶かし、150℃で4時間加熱する。溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、塩化メチレン-メタノール(50:1)から溶出される生成物をメタノール/酢酸エチルから再\*

\*結晶して化合物 (Ig-1) の結晶410mg (収率: 60%) を得る。融点: 271-273℃ (分解)

【0076】元素分析値 (%)  $C_{15}H_{15}N_5O_3$  として

計算値: C, 57.50; H, 4.82; N, 22.35

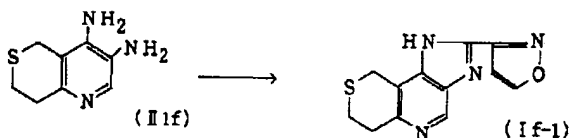
10 実測値: C, 57.47; H, 5.02; N, 22.25

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1.24 (3H, t); 2.99 (2H, t); 3.79 (2H, t); 4.13 (2H, q); 4.90 (2H, s); 7.28 (1H, d); 8.82 (1H, s); 9.22 (1H, d)

【0077】実施例31

2-(3-イソオキサゾリル)-1,6,7,9-テトラヒドロイミダゾ [4,5-d] チオピラノ [4,3-b] ピリジン (If-1)

【化21】



化合物 (II 1f) を出発物質として実施例26と同様に反応させると化合物 (If-1) が得られる。融点: 253-255℃ (分解)

元素分析値 (%)  $C_{12}H_{10}N_4OS \cdot 1/6H_2O$  として

計算値: C, 55.16; H, 3.99; N, 21.44; S, 12.27

実測値: C, 55.17; H, 4.21; N, 21.23; S, 12.05

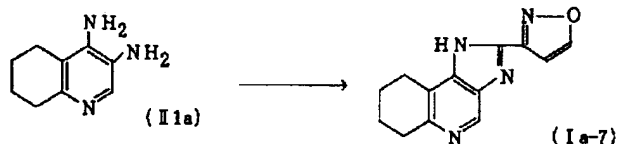
NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3.04 (2H, t); 3.20 (2H, t); ※30

※4.13 (2H, s); 7.24 (1H, d); 8.81 (1H, s); 9.21 (1H, d); 13.76 (1H, br.s, NH)

【0078】実施例32

2-(3-イソオキサゾリル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [4,5-c] キノリン (Ia-7)

【化22】



化合物 (II 1a) を出発物質として実施例26と同様に反応させると化合物 (Ia-7) が得られる。融点: 222-225℃

元素分析値 (%)  $C_{13}H_{12}N_4O$  として

計算値: C, 63.41; H, 5.18; N, 22.75

実測値: C, 63.42; H, 5.18; N, 22.48

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1.86 (4H, m); 2.92 (2H, m); 2.99 (2H, m); 7.22 (1H, d); 8.75 (1H, s); 9.19 (1H, d)

【0079】実施例33

2-(3-イソオキサゾリル)-1H-イミダゾ [4,5-d] シクロペンタ [b] ピリジン (Id-1)

化合物 (II 1d) を出発原料として実施例26と同様に

に反応させることにより化合物 (Id-1) を得る。融点: 250-255℃

元素分析値 (%)  $C_{12}H_{10}N_4O \cdot 1/3H_2O$  として

計算値: C, 62.06; H, 4.63; N, 24.12

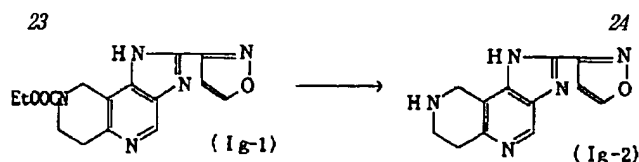
40 実測値: C, 61.97; H, 4.61; N, 23.97

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2.18 (2H, m); 3.02 (2H, t); 3.14 (2H, t); 7.25 (1H, d); 8.77 (1H, s); 9.22 (1H, d)

【0080】実施例34

2-(3-イソオキサゾリル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [4,5-c] ナフチリジン (Ig-2)

【化23】



実施例30で得られた化合物(Ig-1)490mgを25%臭化水素酸/酢酸溶液25mlに加えて、70℃で5時間攪拌する。溶媒を減圧留去し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和したのち、再び減圧乾固して得られる残渣からクロロホルム-メタノールで溶解する物質を取りだし、アルミナカラムクロマトグラフィーにて精製する。塩化メチレン-メタノール(10:1)から溶出される生成物をメタノール-酢酸エチルから再結晶して化合物(Ig-2)335mg(収率:89%)を得る。融点:278-281℃(分解)

【0081】元素分析値(%)  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$ として

計算値:C,59.74; H,4.59; N,29.02

実測値:C,59.54; H,4.71; N,29.31

NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2.87 (2H, t); 3.10 (2H, t); 4.15 (2H, s); 7.21 (1H, d); 8.76 (1H, s); 9.18 (1H, d)

【0082】実施例35

2-(3-イソオキサゾリル)-8-アセチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ナフチリジン(Ig-3)

前記実施例で得られた化合物(Ig-2)95mgを塩化メチレン5mlへ加えて、トリエチルアミン160mgと無水酢酸160mgを加えた後、室温で1時間攪拌する。溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル-塩化メチレンから再結晶してアセチル化合物(Ig-3)6.8mg(収率:61%)を得る。

融点:236-240℃

元素分析値(%)  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値:C,58.43; H,4.73; N,24.33

実測値:C,58.52; H,4.62; N,24.20

NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2.52 (3H, s); 3.31 (2H, t); 3.96 (2H, t); 5.35 (2H, s); 7.13 (1H, d); 8.57 (1H, d); 8.99 (1H, s)

【0083】実施例36

2-(3-イソオキサゾリル)-8-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ナフチリジン(Ig-4)

実施例30で得られた化合物(Ig-1)680mgをテトラヒドロフラン120mlに溶解し、水素化リチウムアルミニウム330mgを加えて6時間還流する。反応液を氷冷し、2N-水酸化ナトリウム水溶液0.5mlを加えて室温で30分攪拌する。析出沈殿を濾別し、濾液を濃縮して得られる残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーにて精製し、塩化メチレン-メタノール(50/1)から溶出される生成物を塩酸にて処理して化合物(Ig-50

-4)の塩酸塩340mg(収率:53%)を得る。融点:243-247℃(分解)

元素分析値(%)  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{OCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値:C,45.09; H,4.94; N,20.22; Cl,20.48

実測値:C,45.07; H,5.07; N,19.95; Cl,20.75

【0084】参考例1

3,4-ジアミノ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(I11a)の合成

(1) 3-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン

3-ニトロ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(Bull. Chem. Soc. Jpn. 63巻(1990)第2820頁記載の方法にて合成)15.8gと5%パラジウム炭素1.6gをメタノール300mlに懸濁して常温常圧にて接触還元を行なう。触媒を濾別して溶媒を減圧留去して得られる粗結晶を塩化メチレン-イソプロピルエーテルから再結晶すると標題化合物112.76g(収率:97%)が結晶として得られる。融点:97-98℃

【0085】(2) 3-トリクロロアセチルアミノ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン2

(1)で得られた化合物112.69gとトリエチルアミン2.4mlを塩化メチレン130mlに加えて、氷冷攪拌下に塩化トリクロロアセチル10.5mlの塩化メチレン30ml溶液を7分間かけて滴下する。反応液を室温にて20分間攪拌した後、飽和食塩水を加えて、アンモニア水で弱アルカリ性として有機層を分離する。更に水層を塩化メチレンで抽出し、有機層をまとめて飽和食塩水で洗浄する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製する。10%メタノール/塩化メチレンで溶出される生成物を酢酸エチルから再結晶して標題化合物224.21g(収率:96%)を結晶として得る。融点:157-159℃

【0086】(3) 3-トリクロロアセチルアミノ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-1-オキシド3

(2)で得られた化合物224.03gを塩化メチレン40mlに溶かし、室温にて80%m-クロロ過安息香酸21.2gを加えて45分間攪拌する。反応混合物にイソプロピルエーテルを加えて、結晶を濾取すると標題化合物325.06g(収率:99%)が結晶として得られる。融点:244-246℃(分解)

【0087】(4) 3-アミノ-4-ニトロ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-1-オキシド4

25

(3) で得られた化合物3 1.00gに発煙硝酸(d=1.52) 5.0mlを加えて55℃の油浴にて5時間攪拌する。減圧にて発煙硝酸を濃縮した後、アンモニア水を加えてアルカリ性にして、60℃の油浴で2時間加熱する。結晶が析出している反応液に50%イソプロピルエーテル/イソプロパノール10mlを加えて結晶を濾取し、濾液は減圧濃縮後、10%メタノール/クロロホルムで抽出する。結晶と抽出物を合併してアルミナカラムクロマトグラフィーにて精製する。2%メタノール/クロロホルムによって溶出される生成物を塩化メチレン-イソプロパノールから再結晶して標題化合物4 525mg(収率:78%)を橙赤色結晶として得る。融点:199-201℃

【0088】(5) 3,4-ジアミノ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(II1a)

(4) で得られた化合物4 5.00gとラネーニッケル12.9gをメタノール中に混入し、常温常圧にて接触還元する。触媒を濾別し、減圧下にて溶媒を除去して得られる残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーにて精製する。5%メタノール/クロロホルムで溶出される生成物を塩化メチレン-酢酸エチルから再結晶して標題化合物(II1a) 3.37g(収率:86%)を結晶として得られる。融点:169-170℃(分解)。

元素分析値(%)  $C_9H_{11}N_3$ として

計算値:C,66.22; H,8.03; N,25.75

実測値:C,65.93; H,8.00; N,25.50

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ :1.68(4H, m); 2.38(2H, t); 2.54(2H, t); 4.26(2H, s, NH); 4.97(2H, s, NH); 7.47(1H, s)

【0089】同様に化合物(II1b)、(II1c)および(II1d)が得られる。(II1b):融点196-200℃(分解)

元素分析値:  $C_9H_{11}N_3O \cdot H_2O$ として

計算値:C,52.45; H,7.15; N,22.94

実測値:C,52.18; H,7.08; N,22.71

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ :2.88(2H, t); 3.05(2H, br.s); 3.84(2H, s); 4.00(2H, t); 4.63(2H, s); 7.87(1H, s)

【0090】(II1c):融点167-168℃

元素分析値(%)  $C_{10}H_{11}N_3$ として

計算値:C,67.76; H,8.53; N,23.71

実測値:C,67.76; H,8.48; N,23.47

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ :1.48-1.74(6H, m); 2.58(2H, m); 2.70(2H, m); 4.26(2H, s, NH); 5.02(2H, s, NH); 7.36(1H, s)

【0091】(II1d):融点190-193℃

元素分析値(%)  $C_9H_{11}N_3$ として

計算値:C,64.40; H,7.43; N,28.17

実測値:C,64.43; H,7.37; N,28.02

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ :1.94(2H, m); 2.61(2H, t);

26

2.63(2H, t); 4.26(2H, s, NH); 5.08(2H, s, NH); 7.43(1H, s)

【0092】参考例2

4-アミノ-3-(3-イソオキサゾリル)アミノ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピリジン(II2b)の合成

(1) 3-(3-イソオキサゾリル)アミノ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピリジン-1-オキシド 5

3-ニトロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピリジン(Bull. Chem. Soc. Jpn. 63巻(1990)、第2820頁記載の方法にて合成) 2.00gを塩化メチレン40mlに溶解し、室温にてm-クロロ過安息香酸2.63gを加えて一夜攪拌する。反応液を炭酸カリウムの水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、溶媒を留去して得られる粗結晶をエタノール-クロロホルム混合液から再結晶すると3-ニトロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピリジンの1-オキシドの無色結晶1.82g(収率:84%)が得られる。この内1.47gをメタノール-ジメチルホルムアミド(1:1)の混合液75mlに溶解し、10%パラジウム炭素100mgの触媒を加えて、室温常圧にて接触還元する。約3時間で還元が終了したのち、触媒を濾別して濾液を濃縮乾固して得られる粗結晶をエタノールで洗浄して3-アミノ-1-オキシドの無色結晶1.08g(収率:86%)を得る。3-イソオキサゾリル カルボン酸クロリド690mgのジメチルホルムアミド20mlの溶液に氷冷下でピリジン414mgを加えて、次いで得られた3-アミノ-1-オキシドの結晶830mgを加える。氷冷にて30分後、更に室温にて1時間攪拌後、再び氷冷し、水4mlを加えて攪拌したのち、懸濁液を炭酸水素ナトリウムにて中和する。析出した固体を濾取し、水、エタノールで洗浄した後、乾燥すると標題化合物5 1.13g(収率:86%)が無色結晶として得られる。融点:260-265℃(分解)

【0093】(2) 3-(3-イソオキサゾリル)アミノ-4-ニトロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピリジン-1-オキシド 6

発煙硝酸3.2mlに(1)で得られた化合物5の結晶653mgを溶解し、55℃にて3時間攪拌する。反応液を冷却後、氷水に注ぎクロロホルムで抽出する。抽出液を水、リン酸水素二ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、得られた残渣をメタノールで洗浄して標題化合物6の淡黄色結晶551mg(収率:70%)を得る。融点:174-176℃(分解)

【0094】(3) 3-(3-イソオキサゾリル)アミノ-4-ニトロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピリジン 7

(2) で得られた化合物6の473mgを塩化メチレン30mlに溶解し、氷冷下で三臭化リン935mgの塩化メチレン1ml溶液を加える。反応液を2時間攪拌後氷水を加えて、氷冷下にて炭酸カリウム水溶液で中和する。有機層を分離し、水層を塩化メチレンで抽出する。有機層はまとめて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去して得られた残渣を塩化メチレン-イソプロパノールから再結晶して標題化合物7 407mg (収率: 93%) を黄色結晶として得る。融点: 143-145℃

#### 【0095】(4) 化合物(II2b)の合成

(3) で得られた化合物7 435mgを95%含水メタノールに溶解し、10%パラジウム炭素40mgを触媒として加えて常温常圧にて接触還元する。反応液を濾過して、難溶性固体をジメチルホルムアミドで洗い流して得られた濾液を減圧乾固して、残渣をメタノール-塩化メチレンから再結晶して標題化合物(II2b)の淡褐色結晶280mg (収率: 72%) を得る。融点: 209-211℃元素分析値(%)  $C_{12}H_{12}N_4O_2$  として

計算値: C, 55.38; H, 4.65; N, 21.53

実測値: C, 55.08; H, 4.54; N, 21.24

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2.73 (2H, t); 3.90 (2H, t); 4.51 (2H, s); 5.93 (2H, s, NH); 7.06 (1H, d); 7.93 (1H, s); 9.15 (1H, d); 10.07 (1H, s, NH)

【0096】3-ニトロ-6,6-ジメチルシクロペンタ[b]ピリジンを上記(1)~(4)と同様に反応させることにより、4-アミノ-3-(3-イソオキサゾリルアミノ)-6,6-ジメチルシクロペンタ[b]ピリジン(II2e)が得られる。融点: 171-174℃(分解)

元素分析値(%)  $C_{14}H_{16}N_4O_2$  として

計算値: C, 61.75; H, 5.92; N, 20.57

実測値: C, 61.41; H, 6.05; N, 20.13

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1.14 (6H, s); 2.52 (2H, s); 2.61 (2H, s); 5.64 (2H, br. s); 6.99 (1H, d); 7.80 (1H, s); 9.12 (1H, d)

#### 【0097】参考例3

3,4-ジアミノ-6-エトキシカルボニル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,6]ナフチリジン(III1g)の合成

(1) 4-アジド-6-エトキシカルボニル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,6]ナフチリジン-6-カルボン酸 8

エチル 6-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,6]ナフチリジン-3-カルボキシレート3gをオキシ塩化リン21ml中で90分間加熱還流する。減圧乾固した残渣に氷水を加えて、塩化メチレンで抽出してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して油状の4-クロロ化合物を得る。これをジメチルホルムアミド70mlに溶かして、ナ

トリウムアミド1.72gを加えて、70℃で3時間加熱攪拌する。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、結晶性の4-アジド化合物を得る。これをメタノール30mlに溶解して、4N水酸化カリウムを加えて室温にて1時間攪拌し、メタノールを減圧留去したのち、希塩酸で弱酸性にして、析出した結晶を濾取し洗浄すると4-アジド-3-カルボン酸8の結晶1.89g (収率: 64%) が結晶として得られる。融点: 171-175℃(分解)

10

【0098】(2) 4-アジド-6-エトキシカルボニル-3-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,6]ナフチリジン 9

(1) で得られた化合物8 3.4gをテトラヒドロフラン100mlに溶解し、トリエチルアミン1.42gを加えて、-10~-5℃にてクロロギ酸エチル1.52gを滴下する。同温度にて1時間攪拌したのち、ナトリウムアジド3.81gを水15mlに溶かした溶液を滴下し、0℃にて1時間攪拌する。反応液を減圧濃縮して残渣に水を加えて塩化メチレンで抽出する。抽出物をジクロロエタン80mlと*t*-ブタノール40mlに溶かして、1時間還流する。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して3-*t*-ブトキシカルボニルアミノ化合物9 3.38g (収率: 79%) を結晶として得る。融点: 144-145℃

20

【0099】(3) 化合物(III1g)の合成

(2) で得られた化合物9 3.30gをテトラヒドロフラン/エタノール(1:1)100mlに溶かしたのち、塩化不(II) 二水和物3.15gを5N水酸化ナトリウム40mlと水50mlに溶かした溶液を-10℃にて30分間で滴下する。0℃にて20分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した残渣に水を加えて、酢酸エチルで抽出する。抽出物を塩化メチレン130mlに溶解し、トリフルオロ酢酸26mlを加えて、室温で1時間攪拌する。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に飽和食塩水を加えて、5N水酸化ナトリウムで中和する。析出した結晶を濾取して、メタノールに溶解したのち、溶媒を濃縮して目的化合物(III1g) 1.98g (収率: 90%) を結晶として得る。融点: 171-174℃(分解)

40

元素分析値(%)  $C_{14}H_{16}N_4O_2$  として

計算値: C, 55.91; H, 6.82; N, 23.71

実測値: C, 55.68; H, 6.59; N, 23.79

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.31 (3H, t); 2.87 (2H, t); 3.05 (2H, s, NH); 3.75 (2H, t); 3.99 (2H, s, NH); 4.21 (2H, q); 4.42 (2H, s); 7.86 (1H, s)

【0100】エチル 4-ヒドロキシ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-b]ピリジン-3-カルボキシレートおよび4-ヒドロキシ-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-b]ピリジン-3-カルボキシレートをそれぞれ上記(1)~(3)と同様に反応

50



させると化合物 (I I I b) および (I I I f) が得られる。

【0101】 (I I I b) : 参考例1で合成した (I I I b) と同じ物性値を示した。

【0102】 (I I I f) : 融点 66-67℃  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.90 (2H, t); 3.06 (2H, s, NH); 3.13 (2H, t); 3.57 (2H, s); 4.03 (2H, s, NH); 7.85 (1H, s)

#### 【0103】 参考例4

##### (I I I b) の別途合成方法

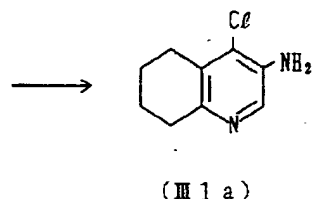
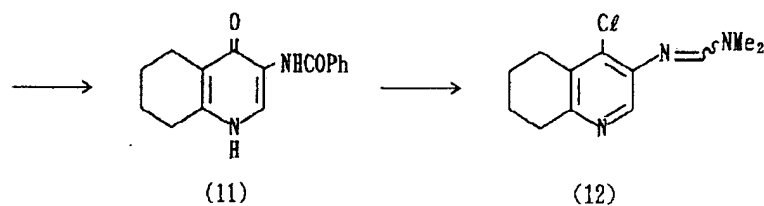
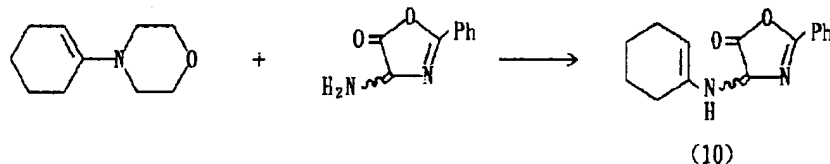
3-アミノ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ [4,3-b] ピリジン 1.50 g を塩化メチレン 45 ml に溶かし、氷冷撹拌下にて無水トリフルオロ酢酸 1.55 ml を加えて同温度で 15 分間撹拌する。反応液に氷水を加えてアンモニア水で弱アルカリ性にし、塩化メチレンで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去して得られる粗結晶をアセトン-イソプロピルエーテルから再結晶して 3-トリフルオロアセチルアミノ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ [4,3-b] ピリジンの結晶 2.14 g (収率: 87%) を得る。この内 1.55 g を \*20

\*塩化メチレン 30 ml に溶解し、80% m-クロロ過安息香酸 1.63 g を加えて室温で 2.5 時間撹拌する。反応混合物にエーテル 50 ml を加えて析出する結晶を濾取し、3-トリフルオロアセチルアミノ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ [4,3-b] ピリジン-1-オキシド 1.58 g (収率: 96%) を結晶として得る。この内、1.568 g を発煙硝酸 (d=1.52) 9.4 ml に加えて、55℃ にて 6 時間撹拌する。反応液を減圧濃縮して、アンモニア水を加えて、アルカリ性として、室温で一晩放置する。10% メタノール/クロロホルムで抽出し、得られた粗結晶をアセトンから再結晶して 3-アミノ-4-ニトロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ [4,3-b] ピリジン-1-オキシド (I I I b) の橙色結晶 0.85 g (収率: 67%) を得る。これは融点とスペクトルデータから参考例1で得られた (I I I b) と一致した。

#### 【0104】 参考例5

##### 3-アミノ-4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (III 1 a) の合成

##### 【化24】



#### (1) 4-(シクロヘキセン-1-イルアミノ)メチレン-2-フェニル-5-(4H)-オキサゾロン(10)

1-モルホリン-1-シクロヘキセン 36.8g と 4-アミノメチレン-2-フェニル-5-(4H)-オキサゾロン 36g を無水酢酸 58.5g へ加え浴温約 65℃ で 1.5 時間加温する。反応液を室温に冷やし、イソプロピルエーテル 90ml を加えて氷冷後、析出した結晶を濾取し、化合物 (10) の黄色結晶 39.8g (78%, 融点 155-157℃ (分解)) を得る。この結晶は精製する事なく次反応に用い得るが、一部をイソプロパノール/イソプロピルエーテルから再結晶して融点 156-158℃ (分解) の (10) の黄色

40 結晶を得る。

元素分析 (%) C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> として

計算値: C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44

実測値: C, 71.34; H, 6.05; N, 10.30

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.71 (4H, m), 2.18 (4H, m), 5.45 (1H, m), 7.26-7.49 (3H, m), 7.67 (1H, d, J=14.0Hz), 7.92-8.03 (2H, m), 9.05 (1H, d, J=14.0Hz, NH)

#### 【0105】 (2) 3-ベンゾイルアミノ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-4 (1H)-オン(11)

化合物 (10) 36.8g を N-メチル-2-ピロリドン 55ml へ加え、浴温 205℃ で 30 分間加熱撹拌する。放冷後、

31

反応液にアセトンを加え氷冷して析出する結晶を濾取して化合物(11)の結晶 33.6g(91%)を得る。この結晶は精製することなく次反応に用い得るが、一部をクロロホルム/メタノールから再結晶して融点 408~410℃の無色結晶を得る。

元素分析 (%)  $C_{16}H_{18}N_2O_2$  として

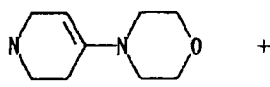
計算値: C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44

実測値: C, 71.58; H, 6.01; N, 10.49

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1.45(2H, m), 1.60-1.65(2H, m), 1.79(2H, m), 2.73-2.78(4H, m), 7.52-7.63(3H, m), 7.87-7.92(2H, m), 8.55(1H, d, J=6.0Hz), 9.39(1H, s, NH), 11.44(1H, br d, NH)

【0106】(3) 4-クロロ-3-(N, N-ジメチルアミノメチレンアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン(12)

化合物(11) 5.36g をジメチルホルムアミド 26ml に懸濁し、オキシ塩化リン2.8ml のジメチルホルムアミド(8ml)溶液を-10~-5℃で滴下する。温度を徐々に室温まで上げ一夜攪拌する。反応液を氷冷後、氷水に注ぎ、塩化メチレン抽出により酸性および中性の副生成物を除去する。水層を氷冷下に濃アンモニア水でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮して得られる残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン/アセトニトリル(40:1)から溶出される分画から化合物(12)の無色結晶 3.7\*



(III 1)

参考例5と同様に、対応するエナミンを原料にして以下の化合物を得る。

【0109】III 1 b (X=O): (参考例6)

融点125~127℃

元素分析 (%)  $C_{16}H_{18}N_2OCl$  として

計算値: C, 52.04; H, 4.91; N, 15.18; Cl, 19.20

実測値: C, 52.08; H, 4.88; N, 15.12; Cl, 19.44

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.91(2H, t, J=5.8Hz), 4.00(2H, t, J=5.8Hz), 4.00(2H, br s, NH2), 4.75(2H, AB-q), 8.05(1H, s)

【0110】III 1 c (X=-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-): (参考例7)

融点 144~146℃

元素分析 (%)  $C_{18}H_{20}N_2Cl$  として

32

\* 3g(79%, 融点 62~64℃)を得る。

元素分析 (%)  $C_{12}H_{14}N_2Cl$  として

計算値: C, 60.62; H, 6.79; N, 17.68; Cl, 14.92

実測値: C, 60.70; H, 6.83; N, 17.75; Cl, 14.77

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.79-1.87(4H, m), 2.77-2.88(4H, m), 3.06(6H, s), 7.45(1H, s), 7.90(1H, s)

【0107】(4) 3-アミノ-4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン(III 1 a)

化合物(12) 3.60g を3N硫酸 25ml に溶かし、浴温100℃で1.5時間加熱攪拌する。反応液をアンモニア水でアルカリ性にし、食塩を加え塩化メチレンで抽出する。抽出液を乾燥後、溶媒を留去し化合物(III 1 a)の無色結晶 2.61g(94%, 融点 114~117℃(分解))を得る。この結晶は精製することなく次反応に用い得るが、一部を塩化メチレン/イソプロピルエーテルから再結晶して融点 115~117℃(分解)の無色結晶を得た。

元素分析 (%)  $C_8H_{11}N_2Cl$  として

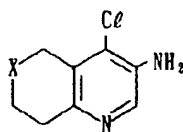
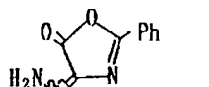
計算値: C, 59.18; H, 6.07; N, 15.34; Cl, 19.41

実測値: C, 59.05; H, 6.03; N, 15.30; Cl, 19.32

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.78-1.87(4H, m), 2.72-2.85(4H, m), 3.91(2H, br s, NH2), 7.96(1H, s)

【0108】参考例6~8

【化25】



計算値: C, 61.06; H, 6.66; N, 14.24; Cl, 18.02

実測値: C, 61.06; H, 6.63; N, 14.25; Cl, 18.14

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.60-1.72(4H, m), 1.79-1.88(2H, m), 2.94-2.99(4H, m), 3.94(2H, br s, NH2), 7.84(1H, s)

【0111】III 1 f (X=S): (参考例8)

融点 129~132℃

元素分析 (%)  $C_{16}H_{18}N_2S$  として

計算値: C, 47.87; H, 4.51; N, 13.95; S, 15.97; Cl, 17.66

実測値: C, 47.79; H, 4.52; N, 13.93; S, 16.10; Cl, 17.52

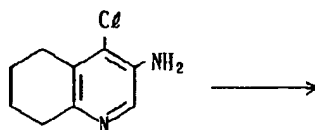
50 NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.92(2H, t, J=6.2Hz), 3.15(2H,

33

t, J=6.2Hz), 3.84(2H, s), 4.00(2H, br s, NH<sub>2</sub>), 8.02(1H, s)

【0112】参考例9

4-クロロ-3-(イソオキサゾール-3-カルボニル)\*



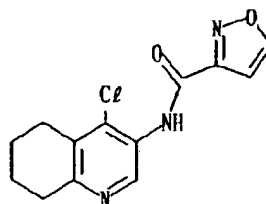
(III 1 a)

3-アミノ-4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (III 1 a) 4.20g とピリジン 1.96g を塩化メチレン 80ml に溶解し、氷冷撹拌下にイソオキサゾール-3-カルボニルクロリド 3.24g の塩化メチレン (4 ml) 溶液を加え室温で2時間撹拌する。反応液に氷水を加え濃アンモニア水で pH 10 とし室温で10分間撹拌後、有機層を分離し、水層を塩化メチレンで抽出する。合併した抽出液は水洗乾燥後、溶媒を留去し残渣をイソプロピルエーテルで洗浄して融点 150~153℃ (分解) の化合物 (III 2 a-1) の結晶 5.9g (92%) を得る。この結晶はそのまま次反応に用い得るが、一部をイソプロ\*

34

\*アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (III 2 a-1) の合成

【化26】



(III 2 a-1)

※ビルエーテル/塩化メチレンで再結晶すると融点 151~153℃ (分解) の無色結晶が得られる。

元素分析 (%) C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl として

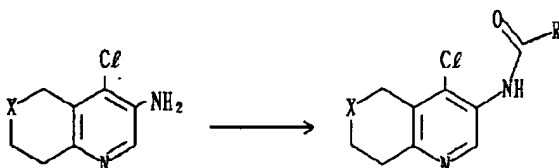
計算値: C, 56.22; H, 4.35; N, 15.13; Cl, 12.76

実測値: C, 56.12; H, 4.41; N, 15.26; Cl, 12.91

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.85-1.91(4H, m), 2.78-2.85(2H, m), 2.92-2.98(2H, m), 6.94(1H, d, J=1.6 Hz), 8.56(1H, d, J=1.6Hz), 8.96(1H, br s, NH), 9.38(1H, s)

【0113】参考例10~14

【化27】



(III 1)

(III 2)

参考例9と同様にして、対応するピリジン誘導体 (III 1 a), (III 1 b), (III 1 c), (III 1 f) から以下の化合物を得る。

【0114】III 2 a-2 (X=CH<sub>2</sub>; R=3-メチル-5-イソオキサゾリル): (参考例10)

融点 138~139℃

元素分析値 (%) C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl として

計算値: C, 57.64; H, 4.84; N, 14.40; Cl, 12.15

実測値: C, 57.53; H, 4.82; N, 14.46; Cl, 12.37

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.88 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.82 (2H, m), 2.95 (2H, m), 6.90 (1H, s), 9.35 (1H, s), 9.57 (1H, br s, NH)

【0115】III 2 b-1 (X=O; R=3-イソオキサゾリル): (参考例11)

融点 180~181℃

元素分析 (%) C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl として

計算値: C, 51.53; H, 3.60; N, 15.02; Cl, 12.68

実測値: C, 51.60; H, 3.60; N, 14.97; Cl, 12.93

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.04(2H, t, J=5.8Hz), 4.06(2H, t, J=5.8Hz), 4.81(2H, AB-q), 6.95(1H, d, J=1.8Hz), 8.57(1H, d, J=1.8Hz), 8.94(1H, br s, NH), 9.47(1H, s)

【0116】III 2 c-1 (X=-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; R=3-イソオキサゾリル): (参考例12)

融点 115~116℃

元素分析 (%) C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl として

計算値: C, 57.63; H, 4.83; N, 14.40; Cl, 12.15

実測値: C, 57.93; H, 4.98; N, 14.38; Cl, 11.89

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.63-1.76(4H, m), 1.71-1.92(2H, m), 3.03-3.13(4H, m), 6.94(1H, d, J=1.8 Hz), 8.56(1H, d, J=1.8Hz), 9.00(1H, br s, NH), 9.31(1H, s)

【0117】III 2 f-1 (X=S; R=3-イソオキサゾリル): (参考例13)

融点 155~156℃

元素分析 (%) C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SCl として

計算値: C, 48.73; H, 3.40; N, 14.20; S, 10.84; Cl, 11.98

50 実測値: C, 48.58; H, 3.48; N, 14.22; S, 10.75; Cl,

11.99

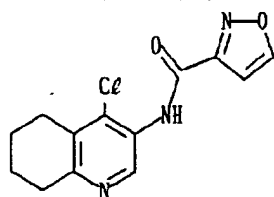
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.98 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.29 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.90 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.57 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.98 (1H, br s, NH), 9.47 (1H, s)

【0118】III2f-2 (X=S; R=3-メチル-5-イソオキサゾリル): (参考例14)

融点 172~173℃

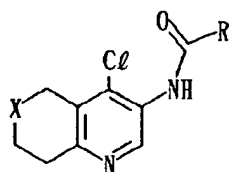
元素分析 (%) C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SCl として

計算値: C, 50.40; H, 3.90; N, 13.56; S, 10.35; Cl, \*



(III 2 a-1)

化合物(III 2 a-1)5.55g と PCl<sub>5</sub> 6.97g を塩化メチレン 60ml へ加え、さらにピリジン 1.60g を滴下して4.5時間還流する。あらかじめ冷却した約3.6Nアンモニア/イソプロパノール溶液 140ml へ-30~-15℃に温度を保ちながら氷冷した反応液を加える。室温まで温度を上げ、18時間攪拌後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣に氷水 50ml と塩化メチレン 100ml を加え、濃アンモニア水で pH 10にする。この混合物を室温で15分間攪拌後、塩化メチレン層を分離し、水層をさらに塩化メチレンで抽出する。抽出液を水洗、乾燥し溶媒を留去 30して融点 160~163℃の目的物(III 3 a-1)の結晶 5.1※



(III 2)

参考例15と同様にして、対応するイソオキサゾールカルボニルアミノ誘導体 (III 2 a), (III 2 b), (III 2 c), (III 2 f-1), および (III 2 f-2) から以下の化合物を得る。

【0121】III 3 a-2 (X=CH<sub>2</sub>; R=3-メチル-5-イソオキサゾリル): (参考例16)

融点 206~208℃

元素分析 (%) C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>OCl として

計算値: C, 57.83; H, 5.20; N, 19.27; Cl, 12.20

実測値: C, 57.80; H, 5.22; N, 19.16; Cl, 11.91

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.84(4H, m), 2.38(3H, s), 2.83(4H, m), 5.50(2H, br s, NH<sub>2</sub>), 6.84(1H, s), 8.02(1H, s)

\* 11.44

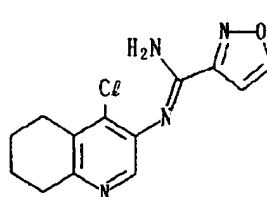
実測値: C, 50.58; H, 4.01; N, 13.47; S, 10.35; Cl, 11.52

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.42(3H, s), 2.98(2H, t, J=6.6 Hz), 3.29(2H, t, J=6.6 Hz), 3.90(2H, s), 6.92(1H, s), 8.58(1H, br s, NH), 9.44(1H, s)

【0119】参考例15

4-クロロ-3-(アミノ(3-イソオキサゾリル)メチレンアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(III 3 a-1)の合成

【化28】



(III 3 a-1)

※g(92%)を得る。この結晶は精製する事なく次反応に用いるが、一部を塩化メチレン/イソプロピルエーテルから再結晶して融点 162~164℃の無色結晶を得る。

元素分析値 (%) C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>OCl として

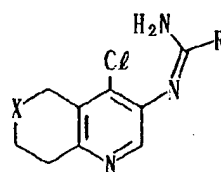
計算値: C, 56.42; H, 4.73; N, 20.24; Cl, 12.81

実測値: C, 56.53; H, 4.91; N, 20.27; Cl, 12.72

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.83-1.92(4H, m), 2.78-2.86(2H, m), 2.89-2.95(2H, m), 5.38(2H, br s, NH<sub>2</sub>), 6.98(1H, d, J=1.6 Hz), 8.07(1H, s), 8.49(1H, d, J=1.6 Hz)

【0120】参考例16~20

【化29】



(III 3)

【0122】III 3 b-1 (X=O; R=3-イソオキサゾリル): (参考例17)

融点 195~196℃

元素分析 (%) C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl として

計算値: C, 51.71; H, 3.98; N, 20.10; Cl, 12.72

実測値: C, 51.49; H, 4.03; N, 19.95; Cl, 12.66

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.99(2H, t, J=6.0 Hz), 4.04(2H, t, J=6.0 Hz), 4.80(2H, AB-q), 5.45(2H, br s, NH<sub>2</sub>), 6.98(1H, d, J=1.8 Hz), 8.15(1H, s), 8.50(1H, d, J=1.8 Hz)

【0123】III 3 c-1 (X=-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; R=3-イソオキサゾリル): (参考例18)

37

融点 197~199℃

元素分析 (%)  $C_{14}H_{13}N_4OCl$  として

計算値: C, 57.83; H, 5.19; N, 19.26; Cl, 12.19

実測値: C, 57.57; H, 5.28; N, 19.11; Cl, 11.91

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.63-1.93(6H, m), 3.04(3.09(4H, m), 5.41(2H, br s, NH<sub>2</sub>), 6.98(1H, d, J=1.6Hz), 7.96(1H, s), 8.49(1H, d, J=1.6Hz)

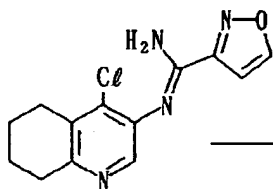
【0124】III3f-1 (X=S; R=3-イソオキサゾリル): (参考例19)

融点 190~192℃

元素分析 (%)  $C_{12}H_{11}N_4OSCl$  として

計算値: C, 48.89; H, 3.76; N, 19.00; S, 10.87; Cl, 12.02

実測値: C, 48.73; H, 3.75; N, 18.74; S, 10.85; Cl, 12.32

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.97 (2H, t, J=6.2Hz), 3.24 (2H, t, J=6.2Hz), 3.92 (2H, s), 5.46 (2H, \*

(III 3a-1)

化合物 (III 3a-1) (参考例15にて合成) 2.00g と N-メチル-2-ピロリドン 18ml の混合物を浴温 205℃で1時間加熱する。溶媒を減圧留去し、残渣にアセトンを加えて冷却し、析出する結晶を濾取して化合物 (I a-7) の塩酸塩 1.83g (91%, 融点 263~7℃ (分解)) を得る。このものはメタノール/イソプロパノールから再結晶すると融点 265~269℃ (分解) の無色結晶を与える。

元素分析 (%)  $C_{13}H_{13}N_4OCl \cdot 1/2H_2O$  として

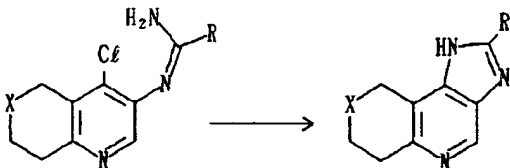
計算値: C, 54.65; H, 4.94; N, 19.61; Cl, 12.41

実測値: C, 54.64; H, 5.14; N, 19.67; Cl, 12.71

この塩酸塩は常法により遊離塩基にすると実施例32で得た化合物 (I a-7) と一致した。

【0127】実施例38~42

【化31】



(III 3)

(I)

38

\* br s, NH<sub>2</sub>), 6.98 (1H, d, J=1.8Hz), 8.13 (1H, s), 8.51 (1H, d, J=1.8Hz)

【0125】III3f-2 (X=S; R=3-メチル-5-イソオキサゾリル): (参考例20)

融点 194~196℃

元素分析 (%)  $C_{13}H_{13}N_4OSCl$  として

計算値: C, 50.56; H, 4.24; N, 18.14

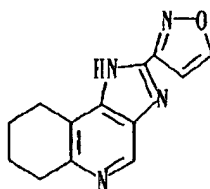
実測値: C, 50.63; H, 4.13; N, 18.07

10 NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.39(3H, s), 2.96(2H, t, J=6.2Hz), 3.22(2H, t, J=6.2Hz), 3.91(2H, s), 5.36(2H, br s, NH<sub>2</sub>), 6.85(1H, s), 8.11(1H, s)

【0126】実施例37

2-(3-イソオキサゾリル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン (I a-7)

【化30】



(I a-7)

実施例37と同様にして、化合物 (III 3a-2) (参考例16にて合成), (III 3b-1) (参考例17にて合成), (III 3c-1) (参考例18にて合成), (III 3f-1) (参考例19にて合成) からそれぞれ化合物 (I a-6) (実施例38), (I b-7) (実施例39), (I c-6) (実施例40), (I f-1) (実施例41) を得る。これらの化合物の物性は、それぞれ実施例16、実施例25、実施例19、実施例31で製造した化合物と一致した。

【0128】また、実施例37と同様にして化合物 (III 3f-2) (参考例20にて合成) から 2-(3-メチル-5-イソオキサゾリル)-1, 6, 7, 9-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-d] チオピラノ [4, 3-b] ピリジン塩酸塩 (I f-2) (X=S; R=3-メチル-5-イソオキサゾリル, 実施例42) を得る。

融点 244~246℃ (分解)

元素分析 (%)  $C_{13}H_{13}N_4OSCl$  として

計算値: C, 50.56; H, 4.24; N, 18.14; S, 10.38; Cl, 11.48

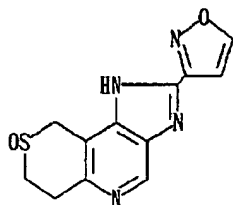
実測値: C, 50.39; H, 4.35; N, 17.85; S, 10.33; Cl, 11.37

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2.41(3H, s), 3.12(2H, t, J=5.6Hz), 3.38(2H, t, J=5.6Hz), 4.25(2H, s), 7.48(1H, s), 9.35(1H, s)

## 【0129】実施例43

2-(3-イソオキサゾリル)-8-オキソ-1, 6, 7, 9-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-d]チオピラノ[4, 3-b]ピリジン (If-3)

【化32】



(If-3)

化合物(I f-1) 323mg のメタノール(30ml)溶液にメタ過ヨウ素酸ナトリウム289mg の水溶液(3ml)を加え室温で4時間攪拌する。反応液中の結晶を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られる残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム/メタノール(15:1)から溶出される画分から化合物(I f-3)の無色結晶 326mg (95%) を得る。この結晶を酢酸エチル/メタノールから再結晶して融点 210~212℃ (分解) の化合物(I f-3)の結晶を得る。

元素分析 (%)  $C_{12}H_{10}N_4O_2S$  として

計算値: C, 52.54; H, 3.67; N, 20.42; S, 11.68

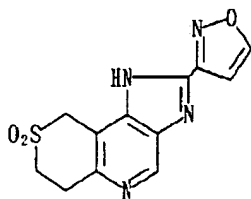
実測値: C, 52.45; H, 3.90; N, 20.18; S, 11.43

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3.16-3.42(4H, m), 4.38(2H, AB-q), 7.26(1H, d, J=1.6Hz), 8.87(1H, s), 9.23(1H, d, J=1.6Hz)

## 【0130】実施例44

2-(3-イソオキサゾリル)-8, 8-ジオキソ-1, 6, 7, 9-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-d]チオピラノ[4, 3-b]ピリジン塩酸塩(I f-4)

【化33】



(If-4)

化合物(I f-1) (参考例13にて合成) 592mg の塩化メチレン(35ml)溶液にメタクロル過安息香酸 1.42g を氷冷下に加え、室温で6時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し得られる結晶性残渣をイソプロピルエーテルで充分洗浄すると、4-クロロ-3-(イソオキサゾール-3-カルボニルアミノ)-1, 6, 6-トリオキソ-7, 8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4, 3-b]ピリジンの結晶 670mg (98%, 融点 218~220℃ (分解)) が得られる。この結晶 460mg を塩化メチレン 92ml に

溶かし、-10~-5℃で三臭化リン 0.26ml の塩化メチレン(0.3ml)溶液を滴下し、0~5℃で5時間攪拌する。氷水を加え炭酸カリウムで中和し、クロロホルムで抽出する。抽出液は乾燥後、溶媒を留去し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン/イソプロピルエーテル(30:1)から溶出される画分から4-クロロ-3-(イソオキサゾール-3-カルボニルアミノ)-6, 6-ジオキソ-7, 8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4, 3-b]ピリジンの結晶 330mg (75%, 融点 200-202℃) を得る。この化合物を原料にして、化合物(I f-4) (参考例9にて合成) を化合物(I a-7)に変換する方法(参考例15および実施例37)と同様に化合物(I f-4)を得る。

融点 199~202℃

元素分析 (%)  $C_{12}H_{10}N_4O_2S \cdot Cl \cdot H_2O$  として

計算値: C, 41.80; H, 3.80; N, 16.25; S, 9.29; Cl, 10.28

実測値: C, 41.53; H, 3.74; N, 16.16; S, 9.12; Cl, 9.99

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3.73(4H, s), 4.93(2H, s), 7.40(1H, d, J=1.6Hz), 9.33(1H, d, J=1.6Hz), 9.38(1H, s)

## 【0131】

【発明の効果】本発明化合物は、脳内ベンゾジアゼピン・レセプターに対する高い親和性を示す。このレセプターに結合することがすでに知られている各種の薬物の研究から、この薬物群は中枢神経系に対して抑制的に働くものから、亢進的に働くものまでその程度によって以下のようなタイプに分類できることが知られている。1) 完全アゴニスト (中枢神経抑制、抗不安、抗痙攣作用)、2) 部分アゴニスト (選択的抗不安作用)、3) アンタゴニスト (両方向の作用に対して拮抗作用)、4) 部分インバース・アゴニスト (中枢神経亢進作用、痙攣や認識の増強作用、麻酔拮抗作用)、5) 完全インバース・アゴニスト (痙攣や不安の誘発)。さらにそれらの薬物がどのタイプに属するかは、ベンチレンテトラゾールの投与量に依存した痙攣の抑制あるいは増強作用の強さによって識別できることも知られている[C. Braestrup et al., Biochem. Pharmacol. 33, 859 (1984)]。インバース・アゴニストの一種であるメチル  $\beta$ -カルボリン-3-カルボン酸 ( $\beta$ -CCM) が動物の記憶・学習行動を増強すること、あるいはアゴニストであるジアゼパムがひとの記憶を害するなどの知見から部分インバース・アゴニストは向知性剤になり得ることが指摘されている[M. Sartier et al., TINS 11, 13 (1988)]。以上の理由から、本発明化合物のうち、アゴニスト作用を有するものは睡眠導入剤、抗不安剤や抗痙攣剤として、アンタゴニスト作用を有するものはベンゾジアゼピンの過剰処置に対する拮抗剤または麻酔拮抗剤として、インバース・アゴニスト作用を有するものは脳機能賦活剤、向知性剤や麻酔拮抗剤としての用途が期待される。

【0132】以下に本発明化合物についての試験例を示すが、被験化合物番号は実施例で用いたものと対応する。

#### 試験例1

##### ベンゾジアゼピンレセプター結合試験

Moehler & Okada, Science, 198, 849-851 (1977)の方法を一部改変して行なった。11~13週令のウイスター系雄性ラットの大脳皮質からレセプター標品を作製し、これに対するトリチウム標識ジアゼパムの特異的結合を指標にして被験化合物の阻害力を以下の方法で求めた。即ち、2nMのトリチウム標識ジアゼパムおよび5~6種の濃度の異なる被験化合物の水溶液を温度0℃で60分間インキュベートした。得られた濃度・作用曲線から50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)を求め、さらにトリチウム標識ジアゼパムの解離定数(K<sub>d</sub>)および濃度(L)から被験化合物の抑制定数(K<sub>i</sub>)を求めた。結果を下記表1に示す。

$$K_i = IC_{50} \div (1 + L / K_d)$$

【表1】

被験化合物	K <sub>i</sub> (nM)
Ia-1	13.7
Ia-3	1.90
Ia-5	3.46
Ia-6	2.19
Ia-7	1.30
Ib-5	6.97
Ib-7	2.09
Ic-3	6.06
Ic-6	2.29
Ic-7	9.47
Id-1	2.55
Id-2	8.94
Ie-1	7.20
If-1	0.44
Ig-1	2.80

#### 【0133】試験例2

##### ベンチレンテトラゾール痙攣抑制試験

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>3</sup>

C07D 471/14

491/147

495/14

識別記号

102

庁内整理番号

8829-4C

7019-4C

F 9164-4C

FI

技術表示箇所

この試験により、アゴニスト作用を調べた。被験化合物を1群8~16匹の雄性マウスに静脈内投与直後、ベンチレンテトラゾール125mg/kgを皮下投与した。その後、2時間の観察から痙攣による死亡数を50%抑制する用量(ED<sub>50</sub>)をProbit法で求め、下記の様な値を示した。

【0134】

【表2】

被験化合物	ED <sub>50</sub> (mg/kg)
Ia-1	7.85
Ia-6	0.17
Ib-5	0.80
Ic-7	1.05
Id-2	0.74
Ig-1	3.69

#### 【0135】試験例3

##### ベンチレンテトラゾール痙攣増強試験

この試験でインバース・アゴニスト作用を調べた。被験化合物を1群8~16匹の雄性マウスに静脈内投与直後、ベンチレンテトラゾール90mg/kg(痙攣発現閾値以下の用量)を皮下投与した。その後、2時間の観察から痙攣による死亡数が50%の被験動物に発現する用量(ED<sub>50</sub>)をProbit法で求め、下記の様な値を示した。

【表3】

被験化合物	ED <sub>50</sub> (mg/kg)
Ib-7	1.27
Id-1	0.40
Ie-1	0.25
If-1	0.96

【0136】以上のように、本発明化合物はベンゾジアゼピンレセプターに高い親和性を示し、中枢神経系に対して抑制的あるいは亢進的に作用する。